

漫談人類乳突病毒疫苗的現況

張毓雯 劉士任

國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

前 言

人類乳突病毒 (human papillomavirus, HPV) 疫苗自 2006 年上市以來，在 2014 年已經在全球 64 個國家列為國家疫苗施打計畫[1]，估計約涵蓋有 11.8 億名婦女在這個施打計畫中，其中只有 1% 的婦女是來自於低收入或中低收入的國家。然而，子宮頸癌的高罹患與致死率卻是在這些尚未有疫苗保護的開發中國家，因此如何將疫苗推廣至開發中國家是世界衛生組織一直思考的問題。另一方面，在某些已開發國家正為了疫苗的安全性或有效性的疑慮，正慢慢地降低施打的意願，因此，本文將簡介目前全球對人類乳突病毒疫苗的施打狀況與過去文獻對疫苗效果的研究做回顧。癌症的發生率已逐年攀升，於 104 年國人死因統計結果，顯示子宮頸癌仍是國人十大癌症死因之一；在女性族群則是排名第七位。於 2008 年獲頒諾貝爾獎的德國科學

家 Harald zur Hausen 證實子宮頸癌的發生與人類乳突病毒感染具有高度的相關性[2]，人類乳突病毒是造成子宮頸癌的主要致病因子。感染 HPV 除了子宮頸癌外，也可能造成其他癌症，包括：頭頸癌、咽喉癌、陰道癌、肛門癌、陰莖癌。HPV 是一種 DNA 病毒，容易入侵不成熟的子宮頸上皮細胞，造成不正常的細胞分裂，發展成癌前病變，若無及時治療將惡化成為癌症。幸運的是，目前已有三種預防型人類乳突病毒疫苗可供使用。

預防型人類乳突病毒疫苗種類

美國食物及藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 分別於 2009 年及 2006 年核准葛蘭素史克藥廠 (Glaxo Smith Kline, GSK) 的二價保蓓疫苗 (Cervarix™) 及默克藥廠 (Merk) 的四價嘉喜疫苗 (Gardasil®) 上市，此外，也在 2014 年核准通過

默克藥廠的九價人類乳突病毒疫苗 Gardasil®9。目前，全球已有 120 個國家核准使用，超過 8 千萬的女性已經接種過疫苗。這三種疫苗都是使用類病毒微粒 (virus-like particle, VLP)，是由 L1 膜鞘蛋白組成，來避免人類乳突病毒的感染[3]。Cervarix™ 包含有 HPV16 及 HPV18 的類病毒顆粒，利用桿狀病毒表達載體系統在昆蟲細胞中製造完成；同時使用佐劑 AS04 (MPL 及氫氧化鋁鹽)。Gardasil®則包含有由酵母菌製造的 HPV16 及 HPV18 的類病毒微粒，以及會造成生殖器疣的 HPV6 及 HPV11 的類病毒顆粒，使用的佐劑則為 AAHS (amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate salt，鋁鹽)。Gardasil®9 則包含有第 6、11、16、18、31、33、45、52 及第 58 型人類乳突病毒 (HPV) 的外鞘蛋白 (L1) 所形成的類病毒微粒 (表一)。

Cervarix™ 與 Gardasil® 疫苗的免疫試驗

由於過去二價 Cervarix™ 與四價 Gardasil® 疫苗的臨床試驗，是採用不同的實驗方法來評估疫苗是否有效，其中包括：安慰劑的選擇、注射部位、以及收案標準，所以，不易由先前的研究報告來比較其疫苗效果。在 2009 年的 Mark H. Einstein 臨床報告中[4]，採用觀察者盲目研究，年齡層在 18~45 歲的健康婦女人口，使用相同的方法進行評估的疫苗的免疫原性和安全性，兩種疫苗都是根據廠商所建議的時間施打三次，二價 Cervarix™ 是在第 0, 1 和 6 個月；四價 Gardasil 疫苗則是在第 0, 2 和 6 個月。在這次的研究當中，是採用 Pseudovirion-Based Neutralization Assay (PBNA) 測試其

表一 三種人類乳突病毒疫苗的特性比較

特性	種類	2 價 (Cervarix™) 保蓓	4 價 (Gardasil®) 嘉喜	9 價 (Gardasil® 9) 嘉喜
抗原		基因重組人類乳突病毒 L1 類病毒顆粒	基因重組人類乳突病毒 L1 類病毒顆粒	基因重組人類乳突病毒 L1 類病毒顆粒
抗原表達來源		昆蟲細胞	酵母菌	酵母菌
HPV 基因型		16,18	6,11,16,18	6,11,16,18 31,33,45,52,58
受保護的疾病		子宮頸癌	子宮頸癌與生殖器疣 (俗稱菜花)	子宮頸癌與生殖器疣 (俗稱菜花)
佐劑		AS04 (MPL+鋁鹽)	鋁鹽	鋁鹽
施打劑量/施打年齡		2 劑 (9~14 歲) 3 劑 (15 歲以上)	2 劑 (9~14 歲) 3 劑 (15 歲以上)	2 劑 (9~14 歲) ^註 3 劑 (15 歲以上)

註：世界衛生組織建議

中和抗體免疫反應。這次臨床試驗中，共有 1,106 婦女參加，分為兩組每組各有 553 人受試，根據年齡分為三組：18~26 歲 (37.7%)，27~35 歲 (32.2%)，36~45 歲 (30.1%)，最終完成試驗的人數 Cervarix™ 有 459 人，在 Gardasil®則有 461 人。利用 PBNA 分別測試 HPV16 及 HPV18 的中和抗體效價，在第一次免疫完後的第七個月，所有一開始已經測試過是血清及 DNA 都是未曾感染過 HPV 的受試者，經由血清分析可偵測到 HPV16 及 HPV18 的中和抗體。其中，只有兩位接受 Gardasil®年齡落在 27~35 歲的婦女，並無偵測到 HPV18 的抗體。在接受兩種疫苗的接種婦女年齡落在 18~26 歲，偵測 HPV16 及 HPV18 的中和抗體幾何平均效價，在 Cervarix™ 的組別約高於 Gardasil®組別 3.7 倍及 7.3 倍；年齡落在 27~35 歲的婦女，血液中 HPV16 及 HPV18 的中和抗體幾何平均效價，在 Cervarix™ 的組別約高於 Gardasil®組別 4.8 倍及 9.1 倍。最後一個年齡層，年齡落在 36~45 歲的婦女，血液中 HPV16 及 HPV18 的中和抗體幾何平均效價，在 Cervarix™ 的組別約高於 Gardasil®組別 2.3 倍及 6.8 倍。這些結果顯示在三組不同年齡層的組別中，利用幾何平均效價評估中和性抗體的效價，都可觀察到 Cervarix™ 的中和抗體效價都高於 Gardasil®，說明不同的佐劑確實影響中和抗體的效價。

疫苗在子宮頸陰道中的抗體

由於子宮頸內的抗體為預防病毒感染的第一道防線，因此，分析子宮頸內的抗體濃度也相對重要。在子宮頸陰道中的分泌型抗體，利用兩種方法測試：PBNA 及 VLP-specific Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) [4]。如果分析子宮頸陰道檢體中的中和抗體，對 HPV16 為陽性的比例在 Cervarix™ 的組別是 81.3% 高於 Gardasil®組別的 50.9%。在 HPV18 的 Cervarix™ 組別為 33.3%，也是高於 Gardasil®組別的 8.8%。由於子宮頸陰道中可能存在某種抑制物，例如：動情周期的影響，可能會降低 PBNA 偵測方法的敏感度。因此，在兩組疫苗中所得到的結果，不論是在 HPV16 或是 HPV18 都可觀察到由 ELISA 測得的抗體陽性機率都比 PBNA 來的高。即使是分析全部的 IgG 中，對 HPV 具專一性的中和性抗體所佔的比例，只要是在子宮頸陰道檢體中都可看到類似結果，ELISA 測得的陽性機率比 PBNA 來的高。幾何平均比例在 Cervarix™ 的組別都高於 Gardasil®約三倍以上。而且，可以發現當血液中 HPV 具專一性的中和性抗體佔全部的 IgG 的比例高時，其子宮頸陰道檢體中的 HPV 具專一性的中和性抗體比例也會同時提高。推測子宮頸陰道檢體的中性抗體是血液中傳送過去，因此兩者呈現

正向線性相關。在第七個月時偵測血液中全部的記憶型 B 細胞，在分析 HPV16 時，兩個組別結果都很類似，約有九成呈現陽性反應。若是分析 HPV18 的組別，Cervarix™ 的組別 (88.7%) 則高於 Gardasil® (66.1%)，當偵測對 HPV 具專一性的記憶型 B 細胞，不論是在 HPV16 或 HPV18 的組別，都是在 Cervarix™ 的組別高於 Gardasil® 約 2.7 倍。

2 劑與 3 劑疫苗的免疫原性比較

HPV 疫苗的施打是否有達到預期的保護力，除了追蹤 HPV 的感染與早期癌病變的案例，血液中的抗體效價也是另一個重要的參考指標，特別是最近的研究指出，在 15 歲以下的女孩，施打 2 劑或 3 劑可以達到類似的保護力[5,6]，因此，我們嘗試從臨床免疫原性的數據來比較三種疫苗的研究結果。在二價的保蓓疫苗上，參與免疫原性的臨床試驗國家，包括：加拿大、德國、台灣、泰國、墨西哥。都可以發現施打 2 劑於年齡在 9 到 14 歲女孩所引發的抗體效價與施打 3 劑在年輕成年女性 (15 歲至 25 歲) 身上可引起相類似的抗體效價，兩者之間並無明顯差異。至於四價的嘉喜疫苗則有加拿大、墨西哥等參與臨床試驗，同樣也發現在年輕女孩身上施打兩劑疫苗所引發的抗體效價與施打 3 劑在成年年輕女性所產生的抗體效價相類似。因此，目前世界

衛生組織 (World Health Organization, WHO) 及美國疾病管制局 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 都建議不論是二價或四價疫苗，若施打的年齡低於 15 歲則只須施打兩劑 (0 個月、6 個月)，兩劑間隔時間不少於 5 個月。若施打的年齡大於 15 歲則應施打三劑 (0 個月、2 個月、6 個月)。至於九價疫苗 Gardasil®9 [7]，美國 FDA 也核准 2 劑的施打次數於 9 到 14 歲的青少年身上；美國疾病管制局也同時鼓勵臨床人員開始實施此免疫時程。

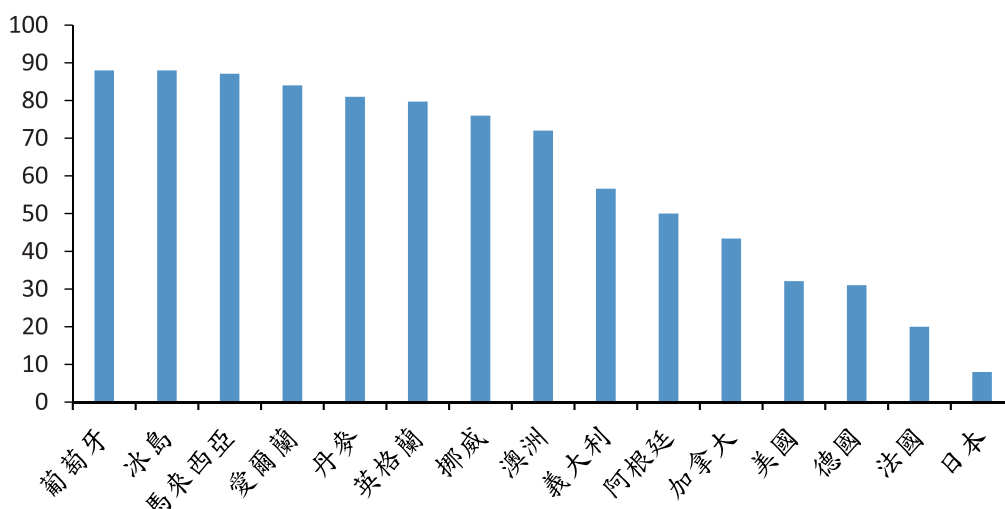
疫苗的安全性相關研究

根據世界衛生組織在 2016 年的報告，全球目前已使用超過 2 億劑的疫苗，Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) 已經針對此疫苗的安全性做系統性的分析，至今尚未發現有任何安全性的問題。GACVS 從法國 National Agency for Medicines and Health Product Safety 針對 2 百萬名少女分析施打疫苗是否會產生自體免疫疾病，結果發現在有施打疫苗跟沒有施打疫苗的組別並無差異。唯一例外的是在施打疫苗 3 個月之後，產生 Guillain-Barre syndrome 的比例有略微增加 (約十萬分之一)，這是在其他小規模的安全性研究尚未發現的，所以未來如果有更多的大規模研究，才更能確定此疾病與 HPV 疫苗的相關性[8]。此

外，在丹麥和瑞典追蹤 1 百萬名女孩四年，其中有近 30 萬名有施打過 HPV 疫苗 Gardasil，研究的結論指出，沒有證據顯示疫苗跟自身免疫疾病、神經性疾病及靜脈血栓栓塞有關 [9]。在某些地區從有發生施打 HPV 疫苗後，發生複雜性區域疼痛綜合症 (complex regional pain syndrome, CRPS) 和姿勢性直立心搏過速症候群 (postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS)，CRPS 是肢體的慢性疼痛，POTS 是姿勢改變時的異常心跳加速，通常伴隨頭暈、目眩、頭痛、噁心和疲勞，更嚴重會影響生活品質。但是，因為 CRPS 和 POTS 常伴隨其他的疾病產生，所以診斷不易。歐洲醫藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 特別針對 HPV 疫苗施打與 CRPS 和 POTS 的

相關性做研究，發現在一般的女孩之中，每年約有百萬分之 150 會出現 CRPS 和 POTS，這個比例跟施打 HPV 疫苗的女孩並無不同，所以，EMA 的結論是不需要改變目前 HPV 疫苗施打的策略，從研究結果得知，施打 HPV 疫苗的好處大於這些已知的副作用 [10]。然而，2013 年在日本因為出現約 50 個人在媒體上控訴，HPV 疫苗施打後導致出現 CRPS，進而迫使政府宣布不鼓勵施打 HPV 疫苗的政策，所以，日本的 HPV 疫苗的施打率已經降到 1%，雖然，在此之前已經有超過 8 百萬人，已經施打過 HPV 疫苗，在日本，是否這些不良反應與 HPV 疫苗有關，需要進一步研究。在台灣，施打 HPV 疫苗已經超過 1 百萬劑，常見的不良反應以暈針、頭暈、嘔吐、局部發紅及腫脹

疫苗施打率(%)



圖一 主要國家在施打人類乳突病毒疫苗的涵蓋率。依據新生兒出生資料在應施打人數中實際完成三劑施打的比率 (摘要自參考文獻[1] Bruni L. 等人, 2016)

的情況較多，這些症狀都會在 3~4 天內慢慢緩解，尚無嚴重不良反應的報告[11]。

結 語

HPV 疫苗已經上市超過 10 年，目前尚未有保護力下降的報告，美國、歐洲和世界衛生組織對其安全性的評估也持正面態度，顯示 HPV 疫苗確實能夠有效防止子宮頸癌前病變的產生，進而減少子宮頸癌的發生率，促進婦女的健康，所以，提高 HPV 疫苗的施打率，是各國施政的重要目標。

參考文獻

1. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, et al: Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4:453-63.
2. zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, et al: Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors, I Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer* 1974;13:650-6.
3. World Health Organization (2011, May). Department of Immunization, Vaccines and Biologicals : The immunological basis for immunization series: module 19: human papillomavirus infection.
4. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al: Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2009;5:705-19.
5. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al: Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared to the licensed 3-dose schedule. *Hum Vaccin* 2011;7:1374-86.
6. Hernández-Ávila M, Torres-Ibarra L, Stanley M, et al: Evaluation of the immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine using 2 versus 3 doses at month 21: An epidemiological surveillance mechanism for alternate vaccination schemes. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:30-8.
7. Centers for Disease Control and Prevention, (2016, October 20). CDC Newsroom. Available <https://www.cdc.gov/media/releases/2016/p1020-hpv-shots.html>
8. World Health Organization (2016, January 22). Weekly epidemiological record. Available <http://www.who.int/wer/2016/wer9103.pdf?ua=1>
9. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, et al: Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013;347.
10. European Medicines Agency (2016, January 12). HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS EMA/788882/2015.
11. 衛生福利部食品藥物管理署。藥品安全資訊。摘自 <https://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=1571&id=7785>